

氏名（本（国）籍）	吉 村 有 正（東京都）
主指導教員氏名	東京農工大学 教授 福 島 隆 治
学 位 の 種 類	博士（獣医学）
学 位 記 番 号	獣医博甲第 5 8 6 号
学位授与年月日	令和 3 年 3 月 1 5 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科及び専攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	東京農工大学
学 位 論 文 題 目	犬における心不全が及ぼす脾臓血流変化に関する研究
審 査 委 員	主査 東京農工大学 教授 打 出 毅 副査 帯広畜産大学 教授 古 岡 秀 文 副査 岩 手 大 学 教 授 山 崎 真 大 副査 東京農工大学 教 授 福 島 隆 治 副査 岐 阜 大 学 准教授 柴 田 早 苗

学位論文の内容の要旨

心不全とは、心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能が大きく損なわれた結果、運動不耐性、呼吸困難および浮腫などの様々な臨床徴候が出現した病態と定義されている。特に左心室収縮能の低下により心拍出量（CO）が低下すると、腹部諸臓器に十分な血流を供給できなくなり、それらの臓器に対して虚血/低灌流に基づく様々な障害が引き起こされる。腹部臓器のなかでも脾臓は、虚血/低灌流に対し脆弱な臓器であると考えられている。近年、心不全に陥った犬において、脾臓細胞傷害を有する個体の比率が有意に上昇するという報告がなされ、心不全と脾臓細胞傷害の間に関連性があることが示唆された。そして、この脾臓細胞傷害は、心機能低下による脾臓への低灌流の結果として引き起こされた可能性が推察されている。しかしながら、この研究では実際に CO や脾臓血流量は測定されておらず、脾臓細胞傷害が心不全に基づく虚血/低灌流障害に由来する証拠は示されていない。

本研究では、CO の低下を示す心不全モデル犬を作出し、脾臓血流量の変化を造影超音波検査にて解析すると共に、脾臓組織に起こる変化を病理組織学的に解析し、心不全による虚血/低灌流と脾臓細胞傷害の関連性について検討した。

第 1 章では、健常犬の右心室に 4 週間の高頻度電気刺激（RVP）を与えることで、低拍出性心不全モデルを作出した。そして、心不全時における臓器血流量の変化を検討するにあたり、RVP 犬が適切なモデルであるか否かを、心臓超音波検査や血圧測定を行うことにより評価した。その結果、左心室収縮力の低下ならびに CO の低下が認められ、さらに CO の低下に基づく平均血圧（MBP）の低下が認められた。MBP は末梢臓器まで血液を送る駆動圧を反映しているとされている。このことから、本研究を遂行するにあたり、RVP 犬は適切な心不全モデル

であると判断した。

第2章では、上記 RVP 犬を用いて、CO の低下が脾臓血流量ならびに脾臓組織に対し及ぼす影響について検討した。脾臓血流量の測定には造影超音波検査を使用した。造影超音波検査は、超音波に対する反射源として作用するマイクロバブル (MB) を血管内に投与することで、血流の可視化を可能とする超音波検査である。時間経過による MB の輝度変化を基に輝度増加率-時間曲線を作成することにより、対象とした臓器における血流動体の定量的評価が可能となる。本解析の結果、対象臓器に流入する MB の流入量を示す最高輝度増加率 (PI) ならびに曲線下面積 (AUC) の低下が認められ、RVP 犬における脾臓血流量の低下が確認された。脾臓の病理組織学的検査では、脾臓全域において、チモーゲン顆粒の減少を特徴とする脾腺房細胞の萎縮が認められた。過去の報告において、犬の脾臓に流入する動脈を遮断することで、脾腺房細胞の萎縮/脱落に続く炎症細胞の浸潤および線維化など、慢性脾炎の病態に酷似した病理組織学的変化が引き起こされることが示されている。したがって、今回脾臓血流量の低下に伴って認められた脾腺房細胞萎縮は、炎症反応の前段階の病態を反映している可能性が考えられた。

第3章では、脾臓血流量の減少と脾腺房細胞萎縮の因果関係を明確にするために、RVP 犬に心機能改善薬であるピモベンダン投与し、CO の低下が軽減された際の脾臓血流量の変化、ならびに脾腺房細胞の病理組織学的変化を評価した。その結果、心臓超音波検査において、ピモベンダン投与により左心室収縮力低下の軽減ならびに CO の低下の抑制が認められ、造影超音波検査において、PI ならびに AUC の低下の抑制が認められた。また、病理組織学的検査では、ピモベンダン投与した RVP 犬において脾腺房細胞の萎縮は認められず、その細胞形態は維持されていたことから、脾腺房細胞萎縮を直接的に引き起こした要因は、CO の低下に起因する脾臓血流量の低下であると結論づけた。

以上、本研究により、心不全は脾臓血流量の低下を招来し、脾腺房細胞萎縮を引き起こすという新たな知見が得られ、犬の心不全における新たな治療戦略として、脾臓の低灌流性傷害の存在に留意する必要があることが示された。

審 査 結 果 の 要 旨

心不全では、心ポンプ機能の破綻により全身組織が必要とするだけの心拍出量 (CO) の維持が困難となり、腎臓や肝臓などの腹部臓器において、虚血/低灌流性障害が発生する。脾臓は、虚血/低灌流に対し脆弱な臓器であり、心不全による合併症が発生しやすい臓器である。しかしながら、これまでに犬において、心不全による脾臓の虚血/低灌流性障害についてはほとんど検討されておらず、その詳細は明らかとされていない。本学位論文は、CO の持続的低下が脾臓血流量ならびに脾臓組織に対し及ぼす影響について検討したものである。

第1章では、健常犬の右心室に4週間の高頻度電気刺激 (RVP) を与えることで、低拍出性心不全モデルの作出を行なっている。心エコー検査ならびに血圧測定により心機能を評価した結果、CO ならびに平均血圧 (MBP) の十分な低下が認められ、心不全と腹部臓器血流量の関係性を検討するにあたり、RVP 犬は適切な心不全モデルであることが示されている。

第2章では、RVP 犬の脾臓血流量ならびに脾臓組織を評価することで、CO の低下が脾臓に対し及ぼす影響について検討している。その結果、CO ならびに MBP の低下により脾臓血流量が低下し、さらに脾臓全域にわたりチモーゲン顆粒の減少を特徴とした脾腺房細胞萎縮が引き起こされることが明らかにされた。そして、この形態的变化は、炎症反応の前段階の病態を反映するものであったことが示されている。

第3章では、RVP 犬に心機能改善薬であるピモベンダン投与し、CO ならびに MBP の低下

が軽減された際の膵臓血流量とその形態的变化を評価することにより、血流低下と膵腺房細胞萎縮の関連性をより明確にすることを試みている。その結果、CO ならびに MBP の低下が軽減されたのに伴い、膵臓血流量ならび膵腺房細胞の形態が維持された。このことから、本論文では CO の低下が膵腺房細胞萎縮を引き起こした直接的要因であったと結論付けている。

本研究のように、心不全犬における膵臓の灌流状態に焦点を当て、低灌流により引き起こされる障害について検討した報告はこれまでになく、本研究により得られた知見は新規性が極めて高いものと考えられ、また、学術的ならびに臨床的意義も高いものと判断された。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値があると認めた。

基礎となる学術論文

- 1) 題 目： Comparison of pancreatic and renal blood flow in a canine tachycardia-induced cardiomyopathy model
著 者 名： Yoshimura, A., Ohmori, T., Yamada, S., Kawaguchi, T., Kishimoto, M., Iwanaga, T., Miura, N. and Fukushima, R.
学術雑誌名： The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年： 82 (6) : 836-845, 2020

既発表学術論文

- 1) 題 目： Canine case of swallowing syncope that improved after pacemaker implantation
著 者 名： Fukushima, R., Araie, T., Itou, N., Kawaguchi, T., Yamada, S., Yoshimura, A., Goya, S., Shimada, K., Uchide, T., Kishimoto, M. and Machida, N.
学術雑誌名： The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年： 80 (3) : 460-464, 2018
- 2) 題 目： Effects of cilostazol on the heart rate in healthy dogs
著 者 名： Fukushima, R., Kawaguchi, T., Yamada, S., Yoshimura, A., Hirao, D. and Oomori, T.
学術雑誌名： The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年： 80 (11) : 1707-1715, 2018
- 3) 題 目： Comparison of chronological changes in blood characteristics in the atrium and peripheral vessels after the development of non-valvular atrial fibrillation
著 者 名： Yamada, S., Hirao, D., Miura, N., Iwanaga, T., Kawaguchi, T., Yoshimura, A., Oomori, T., Nagasato, T., Maruyama, I. and Fukushima, R.
学術雑誌名： Thrombosis Research

巻・号・頁・発行年：171：31-37, 2018

- 4) 題 目：The effect of telmisartan on the ventricular systolic function in dogs with experimental supraventricular tachyarrhythmia

著 者 名：Kawaguchi, T., Hashimoto, R., Yasukawa, Y., Yamada, S., Yoshimura, A., Hirao, D., Ohmori, T. and Fukushima, R.

学術雑誌名：The Journal of Veterinary Medical Science

巻・号・頁・発行年：81 (5)：717-722, 2019

- 5) 題 目：Comparison between blood coagulability in the intra-atrial and peripheral regions during the acute phase after rapid atrial pacing

著 者 名：Yamada, S., Hirao, D., Miura, N., Iwanaga, T., Kawaguchi, T., Yoshimura, A., Oomori, T., Nagasato, T., Maruyama, I. and Fukushima, R.

学術雑誌名：Experimental Animals

巻・号・頁・発行年：68 (2)：137-146, 2019

- 6) 題 目：Evaluation of myocardial protective effects of enalapril maleate against experimental supraventricular tachyarrhythmia in dogs by measuring cardiac troponin I levels

著 者 名：Kawaguchi, T., Hashimoto, R., Yasukawa, Y., Yamada, S., Yoshimura, A., Hirao, D., Omori, T., Machida, N. and Fukushima, R.

学術雑誌名：Japanese Journal of Veterinary Research

巻・号・頁・発行年：67 (4)：281-294, 2019